```
L20 ANSWER 1 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY
                                                                                         1
AN
      1974-55345V [31]
                         WPIDS
     Cyclopropane-carboxylic acid deriv - useful for prepg. chrysanthemum acids
TI
     with natural configuration.
DC
      C03
PA
      (ROUS) ROUSSEL-UCLAF
CYC 1
     DE 1966839
                      A 19740725 (197431)*
     DE 1966839
                       B 19790301 (197910)
PRAI FR 1968-159066
                            19680712
      1974-55345V [31]
                         WPIDS
ΑN
            1966839 A UPAB: 19930831
AB
     1-cis-3,3-Dimethyl-2-(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)-cyclo-
     propane-1-carboxylic acid (1S, 2R) (I) is a novel cpd which can be
     converted into the natural (1R, 2R) configuration by known procedures.
     The prepn of (I) by a multi-stage produce starting from
     1-trans-chrysanthemumcarboxylic acid methyl ester (1S, 2S) (unwanted
     isomer from synthesis of chrysanthemum carboxylic acid esters) and ending
     with an optical resolution of the racemate corresp to (I) using
     (+)-alpha-phenylethylamine is described.
L20 ANSWER 2 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY
                         WPIDS
      1970-03479R [03]
ΑN
     Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formyl- -
TI
     cyclopropane-1-carboxylic acid hemiacylals.
DC
      C02 E15
      (ROUS) ROUSSEL-UCLAF
PA
CYC 11
ΡI
     DE 1935386
                                   (197003)*
     DD 80701
                       Α
                                    (197123)
     JP 47014975
                                    (197219)
     GB 1283225
                       Α
                                    (197230)
     GB 1283226
                                    (197230)
     GB 1283227
                       Α
                                    (197230)
     CH 527152
                                    (197247)
     CH 527787
                                    (197247)
                       Α
     SU 333760
                                    (197252)
     US 3723469
                       Α
                                    (197315)
     CA 933173
                                    (197338)
                      A 19760630 (197632)
     IL 32569
                      B 19780706 (197828)
     DE 1935386
     NL 164559
                         19800815 (198037)
     BE 735933
                          19700112 (198320)
     NL 6910789
                          19700105 (198347)
PRAI FR 1968-159066
                                                            19680712
                            19680712; FR 1968-159067
     1970-03479R [03]
AN
                         WPIDS
```

### AB DE 1935386 A UPAB: 19930831

Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formlycyclopropane-1-carboxylic acid hemiacylals. G5-. Of formula: are prepared by treating with ozone at about -80 degrees C a lower alkyl ester of a racemic or opt. active trans-chrysanthemumcarboxylic acid of general formula: (in which Ris lower alkyl) in presence of a lower alkanol, subjecting the resulting oxidation cpd. to reductive decomposition with a reducing agent such as a lower alkyl sulphide like dimethyl sulphide and hydrolysing the resulting racemic or opt. active dialkylketal of the lower alkyl ester of the trans-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid with an acid to give the lower alkyl ester of trans-3, 3-dimethyl-2-formly-cyclopropane-1-carboxylic acid of general formula: subjecting this ester to the action of a base to give the corresponding lactone of cis-3,3-dimethyl-2-(alkyloxyhy-

droxymethyl)-cyclopropane-1-carbox- ylic acid of formula: (in which R11 is lower alkyl) reacting this cpd. with an aqs. medium which can be slightly acid for example acetic acid, or slightly basic such as an alkali metal alcoholate/corresponding alcohol, and isolating the required product in the form of the internal hemiacylal.

L20 ANSWER 3 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY

AN 1970-03475R [03] WPIDS

TI Cyclopropane derivatives.

DC C02 E15

PA (ROUS) ROUSSEL-UCLAF

CYC 11

ΡĮ	DE 1935320	Α	(197003)*	
	JP 46024695	В	(197128)	
	GB 1270270	Α	(197215)	
	JP 47014563	В	(197218)	
	CH 518899	Α	(197220)	
	SU 320113	Α	(197239)	
	CA 910917	Α	(197241)	
	DE 1935320	В	19750116 (197504)	
	DD 112121	Α	19750320 (197523)	
	IL 32567	Α	19760630 (197632)	
	US 4014918	Α	19770329 (197714)	
	NL 163768	В	19800516 (198023)	
	BE 735932	Α	19700112 (198320)	
	NL 6910790	Α	19700105 (198347)	

PRAI FR 1968-159066 1

19680712; FR 1968-159067

19680712

AN 1970-03475R [03] WPIDS

AB DE 1935320 A UPAB: 19930831

Racemic or optically active cyclopropanecarboxylic acids, such as cis-3,3-dimethyl-2(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R) or 1-cis-seq.-trans-pyrethrumcarboxylic

acid (1S, 2R), are obtained by submitting the inner hemiacylal of cis-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid to action of a carbanionic phosphorus reagent, such as triarylalkylphosphonium salt in presence of strong base in organic solvent.

Specified cpds. include cis-3,3-dimethyl-2-(2'-methyl-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxyl- ic acid (1S, 2R) or 1-cis-crysanthemumcarboxylic acid (1S, 2R) which is obtained by action of triarylisopropylphosphonium salt on inner hemiacylal of cis-3,3-dimethyl-2-formyl-cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R).

DInt.Cl. 经日本分類 C 07/c: 16 C 86 C 07 d 30 F 352 A 01 n 30 F 922

日本国特許庁

①特許出願公告 昭46-24695

許

₩公告 昭和 46年(1971) 7月15日

発明の数 1

(全20頁)

1

16 E 31

**匈シクロプロパン誘導体の製造法及びそれから得** られる生成物

**0**4\$ 願 昭44-54857

13日 願 昭44(1969)7月12 - 5 ......

優先権主張 図1968年7月12日図フラン ス国到159066

明 者 ジャック・マルテル

フランス国ポンディ93 リユ・ド

砂出 願 人 ルセル・ユクラフ

フランス国パリ市 7区プールバー

ル・デ・ザンバリット35

代 理 人。并理人 山際宏 外1名

## 発明の詳細な説明

本発明は、シクロブロパン誘導体の製造法を目 的とする。

さらに詳しくは、本発明は、次の一般式I

CO<sub>2</sub>H cis

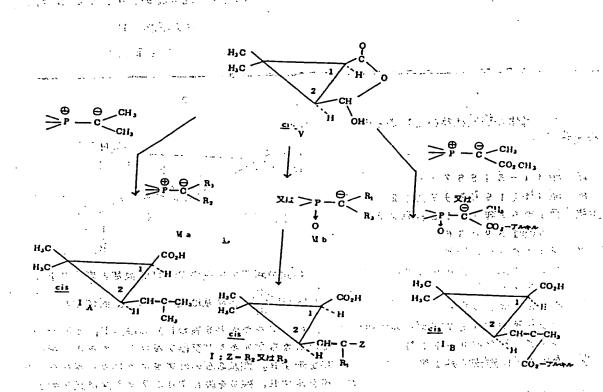
〔この式で、炭素1上のCO2H置換基と炭素2上 OCH = C  $\overline{R}_1$  置換基は互に cis 一位置にあり、

Ri は、アルキル基を表わし、2は、Ri と同一 マンスは異なるアルキル基又はアルコキシカルポニル 基を示すR。 残基あるいはアルコキシカルポニル 15 基を示すR。残基を装わす]のラセミ又は光学活

性シクロプロパンカルポン酸の製造を目的とする。 本発明の目的である、化合物』の製造法は、そ の出発原料の製造も含めた次の化学式「に要約さ

अन्यक्ष्य के राज्य में इस किर्माल के साथ के सम्बद्धित है। 化学式 I H<sub>2</sub>C H,C trans trans : H,C H,C H<sub>3</sub>C 11,C <u>c is</u> trans

*3*: .

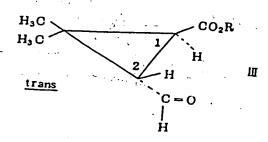


35

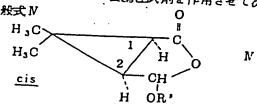
1、 化氯酸盐 使代明的人 医多次性肾 医自 医神经炎 との方法は、次の式領で対応を引き分支。

H<sub>3</sub> C CO2R I trans

( との式でRは低級アルキル基を表わす) のラセ ミ又は 光学活性 <u>trans</u> -3 ・3-ジメチル-2-( 2'ーメチルー1'ープロペニル)シクロプロパン ー1ーカルポン岐(すなわち <u>trans</u> -菊酸)の低 置のエステルⅡを低級アルカノールの存在下にォ ソンによつて処理し、得られた酸化化合物の選元。 的分解を退元剤の作用によって行ない、得られた ラセミ又は光学活性 trans ー3・3ージメチルー 2ーホルミルシクロブロバンー1ーカルポン酸の 45 低級アルキルエステルのジアルキルケタールⅡ! を酸試剤の作用によって加水分解して次の一般式



(この式でRは前記と同じ意味を有する)の <u>tra</u>-<u>ns</u> -3 ・3 ージメチルー 2 ーホルミルンクロブロ パンー1ーカルポン酸の低級アルキルエステルを 級アルキルエステル、特に(18,28)立体配 40 得、前記のエステルに塩基性試剤を作用させて次 の一般式 N



(この式でR' は低級アルキル基、特にメチルを 表わす)の対応する cis - 3 - 3 - 3 - 3 メチルー 2 ー( ブルコキンヒトロキシメチル )シクロプロバ ンー1ーカルボン酸のラクトンを得べ前記の化合 ル)シクロプロパンー1ーカルボン酸のラクトン 物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり 5 Nは cis - 3・3ージメテルー2-ホルミルシク 又は塩基性であり得る)を作用させて分子内へく アシラールの形で存在する次の式 V

H.C. FREDER CHARLESTEEN CONTINUES OF MADE CONTINUES

の cis - 3・3-ジメチルー2ーホルミルシクロ 15 は菊酸と呼ばれ、また3・3-ジメチルー2ー(2) プロパンー1ーガルポン酸(この化合物は、出発・ニメトキシカルポニルー trans ー1・プロペニル) 化合物II それ自体がラセミ形(18.28)立 シクロプロパンー1ーカルボン酸は seq. trans-体配置又は(1R,2R)立体配置であるかによったレントリン酸と呼ばれる。 つてラセミ形、(18,2R)立体配置又は(1R、)、本発明の方法に従えば、特定的には、R,-R。 2S)立体配置である)を得、前記の化合物 VにC20 ー アルキル (例えばエテル、プロビル、イソプロ りんのカルボアニオン性試剤 VI C これは塩基性媒 ジャピル、ブチル、イソプチル等)を有する化合物 I 質中では次の式Via

(との式でRi 及びRi は前記の意味を有する)の。こことができ、とのものはエム・ジュリア(M.Jul

(との式でR<sub>1</sub>及びR<sub>3</sub>は前記の意味を有する)の。 ラセミ形か又は2-位の立体配置が出発化合物I 、立体配置のI-  $\underline{cis}$  一酸を挙げることができ、こ

(R.S.Lahn)、サー・シー・インゴルド (Sir に変換するととができる。前記の方法は、1-C. Ingold)及びウイ・ブレローク(V. Prelog) cis seq. trans ーピレトリン酸クロリト(18. の命名法(Experientia; 12,81(1956) 40.2R) を製造し、 とのものを加熱によつてエビ化 Angew. Chem., 78,413(1966)を容 し、次いでエピ化された(1R,2R)酸クロリ 照されたい〕に従つて、本発明の方法から得られ....ドを加水分解することから本質的になる(化学式 た化合物をその1-位及び2-位の不整炭素の絶 対配置によつて定義するのが有用であると判断さ

れた。

命名法に関する限りでは、同様に、 cis - 3・ 3ージメチルー2ー(アルコキシヒドロキシメチ ロプロパンー1 =カルポン酸のヘミアルキルケタ ールのラクトンとも呼ぶことができ。また cisー 3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロパン ー1ーカルポン酸の分子内へミアシラールは <u>cis</u> H 1941 9 で か 一3・3ージメチルー2ー(ジヒドロキシメチル) ないできてがなりないというというロブロバンー1ーカルボン酸のラクトンとし COH COLO 100 100 100 で呼称することもできることに注意されたい。 最 HOOH 後に、3・3ージメチルー2ー(21ーメチルー1) さいこのにはた。東京はイプロペニル)シクロプロバンニューカルボン酸。

(1) を製造することができる。本発明の方法によつて 「4 「型製造される化合物 I の中でも、特に、 $R_1 = R_2 =$ Acceptance Main CHaである化合物。 すなわち cis - 菊酸 IA、特 R. R. S. 定的には1-cis-菊酸(18,12R)を挙げる  $_{2000,000}$ ふっぱいのでは「CHs. Rs -- CO2-Tルキルである化合物、特 定的にはR<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> , R<sub>3</sub> = - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である <u>cis</u> カルボアニオンの形で存在し得る)を反応させ、 seq. trans-ピレトリン酸 IB、特に(18,2R) の立体配置と反対である所望の対応する化合物 I 3 のものは同日出願の特許出願に記載の方法を適用 ショウルグ するととによつて中心1のエピ化により天然のd 混乱を避けるのには、アール・エス・ラーン i rans seq. trans ーピレトリン酸(1R,2R)

□1を参照せよ)。

. ;

全电子图像 2.4.2. 第二年 2.4.2. 李阳子于中华

cis一立体配置を有する酸の製造法を開示すると

## 化学式Ⅱ

「田田田」、出りた際に大名で記され、「本名明の目的は、「Aのような事験型の一 式I又はIBのようなピレトリン酸型の式Iの H 2 Ia とてあって、これらのものはそれ自体では最低の 5 生物学的興味を与えるだすぎないかしなし各種の ・フルキル 方法によって、ラモミ茶の文はより特定的にはd - - 天然(1 R , 2 R ) 系の <u>trans</u> - 菊酸並びにラ. 来のtrans seq. trans とレレリン 酸のような 10、trans 一立体配置の对応する酸化容易化変換する H<sub>3</sub>C H<sub>3</sub>C H<sub>3</sub> C 3 4 2 H の分離、1-1rans - 菊酸の対応する(18,28) 35 エステルの本発明の方法による cis - (18,2R) (18,2R)

またままでのできる。とれらは顕著な殺虫性を有すると ε レトリノリト族の天然又は合放エステルの酸部分 ニューを構成するものである。 時にきる。韓国同様に、本発明の重要な目的は、 15. 立体配置の光字活性酸 I A 及び I B の製造法を開 ルキル、示するととであって、とれば(18.28)立体 配置の1ーItans - 菊酸の低級アクキルエステルタ つからなって、ションは上海の大学である。これらの全央学院は、東京マアのアスト 20 菊酸(1.8 ½28)のエステル化によって得られ 京湖海洋 。それられておるためこの酸、つまり天然菊酸の対学体化合物(そ ン(中では動きので気のピレトリノリドエステルは天然 d - trans 一般 ※金金では一ろデルの殺虫活性よりも低い活性を示す)は、 特許第521183号に記載の方法によって製造 H 25 される d l - Irans - 菊酸の分割中に得られる。 は、は、は、は、大のない。本発明の方法は、特に、現在のとと CH=C=CO2=デルギル 名類酸合成の無用の副生物を構成していた」 対象のCH32マのの思光を対すなtrans - 菊酸(1 S 、2 Sに価値を回復させると またではないまというが、またを可能にするものである。 30 この価値の開発は、次の工程を必要とする。す なわち。dl - trans - 有該の分割。d - trans 一酸(1R, 2R)と ] — irans 一酸(1S, 2S)

立体配置のIA又はIBのような酸への変換 及

ひこれらの酸の、菊酸系に関する限りでは周知の 方法によつて、の例えばエム・ジュリア(M. Juli

a) OC. R. , 248, 242 (1959) に記 40 載の方法によって、又はピレトリン酸系に関する

、限りでは同日出願の特許出願に記載の方法によっ

て、(1R,2R)立体配置の天然菊酸又はピレ

しかしながら、本発明の方法は広く一般に適用

45 し得ることは言うまでもない。それは1- <u>trans</u>

トリン酸に変換することからなる。

H<sub>3</sub>C H<sub>3</sub>C CH=C-CO2 trans CH<sub>3</sub>

一菊酸から誘導される(18,28)系から出発するものだけに限定されるものではなく、ここに開示した反応はdーtrans 一菊酸から誘導される(1R,2R)系に対して又はd1ーtrans 一菊酸から誘導されるラセミ系に対しても等しく適用することができる。同様に、出発生成物は、trans一立体配置のラセミ化合物及び光学活性物の混合物又はtrans及びcis立体配置のラセミ化合物及び光学活性化合物の混合物、例えばd1ーcis及びtrans 一菊酸エステルの混合物とすることができる。後者の場合には、本発明の方法に従って得られる化合物 I A 及び I Bは cis ーラセミ形によって構成される。

化合物Iが5出発する化合物Iの製造法は、連続する四段階を含み、そのうちの二段階が特に独特のものである。

それは、中心1の立体配置は保持して中心2の立体配置を反転させることに1つて<u>trams</u> - 構造の化合物IIを<u>cis</u> - 構造の化合物IVに変換すること、並びに中心1及び2の立体配置を保持しなから化合物 V を化合物 I に変換することに関する。

菊酸系の不飽和鎖をアルデビド基によって置換する問題は、知る限りでは、現在のととろ決して充分に解決されていなかった。

2種の酸化剤を使用して連続的に作用でせる二 25 段階の漸進的酸化は、ジオール又はケトール基を形成し、次いでアルデヒト官能基へ導く[エム・マッイ(M. Matsui)及びエイチ・ヨシオカ(H. Yoshioka)、Agr. Biol. Chem. Jap., 28 (1), 32(1964)を参照せよ)か或いは酸 30化、次いで得られた化合物の制御された選元を行うが、他方生成したアルデヒト基に関しては(エス・エイチ・ハーバー(S. H. Harper)及びエイチ・ダブリユー・ビー・リード(H. W. B. Reed)、J.)Sci. Food. Agr.)2,414(1951) 35を窓照せよ)事実僅かに増大した収率を与えるにすぎず、また工業的規模では困難を伴なつて実施できるにすぎないように思える。

ここに、この微妙さ問題は、<u>trans</u> - 菊酸の低 ムを含有するパラシウム担持炭酸カルシウムのよる を できる。しかしながら、実際に好ましい本発明のし、次いで生成した酸化化合物の選元的分解をジェルスルフィドによつて行なりことによつて キルスルフィド、特にジメチルスルフィドを使用 することからなる。そしてこの選元は一40で程 組合せてメタノール媒質中でオゾンを使用するこ 45 度の温度で有利に行なわれ、なかんずくオソノリ

と(ちなみにこの選元方法はジアルギルスルフィトの作用に関する限りでは公知である(ジェームズ・ジェー・パンパ(James J. Pappas)他のTetra・Letters、36、4273(1966)を参照せよ〕)は、transー3・3ージメテルー2ーホルミルシクロブロパンー1ーカルボン酸の低級アルキルエステルを、メチルエステルの場合には、対応するは一・1ー又はラセミーtransー

新酸の対応低級アルキルエステルから出発して90

9程度の非常に大きな収率を伴つて得ることを可能とした。

この工程は、適用の態様において、次の点によって特徴づけるととができる。

オンノリンスは、低温で酸素とオンンとの混合
15 物を吹きこむことによつで行なわれる。一75で
一80で程度の温度が特に適合するように思われる。このオンノリシスを行なりのに好んで使用
される溶媒は、低級ブルカンール、特にメタノー
ルである。同様に、酢酸エチル、クロロホルム。
20 四塩化炭素等の有機溶媒を低級ブルカノールとの
混合物の形で使用することができる。

オゾンの作用によつで形成された酸化化合物の 選元は、各種の方法によつて行なりととができる。 特定的には、ピレトリン酸のオソブリジスに関う。 るエム・ジュリア (M. Julia )他(Bull Soc. Chim., 1007(1965))の方法から類推 して、水性媒質中の粉末亜鉛を還元剤として利用 することができ、また特定的には、亜硫酸ナドリ ウム又は重亜硫酸ナトリウム、フェロシアン化カ リウム、亜りん酸トリアルキル、特に亜りん酸ト リメチルを使用することができしダブリユー・エ ス・ノールス(W.S.Knowles)及びキュー・イ ・トンプソン(Q. E. Thompson)、J. org. Chem., 25,1031(1960)を参照せ よ)、或いは同様に、エス・エイチ・ハーパー (S. H. Harper)及びエイチ・ダブリユー・リー F (H. W. Reed), J. Sci. Food. Agr., 2, 414(1951)の方法による5%のパラジゥ ムを含有するパラジウム担持炭酸カルシウムのよ できる。しかしながら、実際に好ましい本発明の 適用方法は、との選元的分解を行なりのにジアル キルスルフイド、特にジメチルスルフイドを使用 することからなる。そしてこの還元は-40℃程

シスをアルコール性媒質中で行なつた場合には、 からなる生成物を与えるが、これはエーの部分的 5 使用し、そして非水性媒質中で操作する。 加水分解によって形成されたある量のtransー3・ 3 ージメチル云2 マホルミ ルシクロプロボンニュー ーカルポン酸の低級ブルキルエステルⅡを一般に 含有する。との加水分解は酢酸のような酸試剤の 作用によって完了させる必要があり。呼じかじてラック。エーズル化された会表で名言をCIV。Rが会になっています。 ーホルミルジクルブロバンテルーが光泉シ酸の低い 級アルキルエステルを得るのを可能とする。遊離これ、この化合物Vは次の工程で化合物IVを加水分解 アルデヒト官能基を有する化合物が途中で形成さ

変換することは、一般に容易に行みわれる操作と、20 中性水性媒質を使用することができる。 これから ソロダー は思われない。事実、菊酸系では「trans 一立体配」がでは、これは、塩かに酸性の水性媒質中で、砂木の原質が 置の化合物はcis。一立体配置の対応する化合物は、例えば水/酢酸媒質中で、或いば希塩酸媒質中で、 りも熱力学的に安定であることは知られており、「「「「「大人」」では何えば重炭酸ナトリウムの希水溶液を利用する。 従つて相反する変換を犠性にしても cis — trans 一変換の方が好ましい。さらに、 ブルデビドカル 25 ボニルによつて誘発される。活性化を使用する化合 物皿の不整中心2のチェ化傾向は、年少年先化し民事 得るエステル基を有する不整炭素1の構造の一時 的な変更を行ない。その結果光学活性化合物面の実際に、好ましい方法は、この加水分解に対し

しかしながら、化合物皿を塩基性試剤によって同じ 処理して所望の結果を達成できることがことに見 出された。この処理は、恐らくアルデビドエノラ ートを 経由して中心 2の反転を促進する 効果を有 し、それが型N の分子内へミアシラー

21. \* ることによってそれ自体を安定化し得る cis 一立、 ラセミ又は光学活性。trans - 3・3ージメチルー 体配置の化合物を導くのである。この予期しなか 2ーホルミルシクロプロパンニューカルポン酸の つた結果を達するためには、好ましくは塩基性試 低級アルキルエステルのジブルキルケタールIII 剤としてブルコラート/対応エルコール混合物を

特に好きしい操作方法においては、アルカリ金 属メチョートノメダノーで混合物、特にナトリウ ムメチラートノメタノール混合物を使用する。と れらの条件下では、形成される生成物、ナなわち ーCH3)は、ある量の遊離へミアンラールVを伴うできる。 つていると思われる。 国。" (AE EN EL CONTE) (1)

性媒質で処理して得られる。この加水分解はcis れるこれらすべての反応は、可能な酸化を最大限 15 - 構造を乱さないように比較的弱い条件下で行な。 回避するために不活性雰囲気下で行をわれる。さのため、水のみ、或いは水と別の溶媒 このようにして得られた、trans一構造の型皿の(例えばメタノール又はエタノールのようをアルット 化合物を、光学活性系で実施する場合にはラモミロネラール、現状エーテルはまという又はジメチルホミコニョ 化をさせないで、cis マ構造のエピマ学化合物で、ルムアミドのようなアミドルとの混合物よりなる一角では

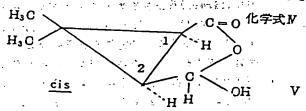
る僅かに塩基性の水性媒質中で実施することがで àS. 也有行為我們們可以不知 一年 一年 中華

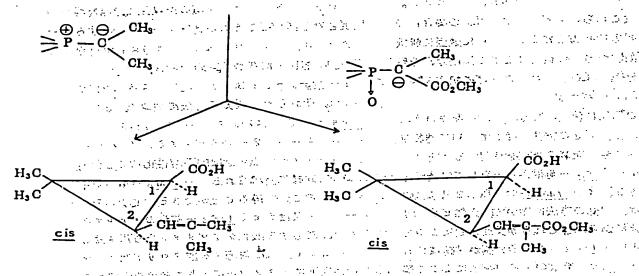
しかしながら、水性ソーダ液のようなあまりに 強いアルカリ性媒質については忠告した方がよい。 LOCAS.

Compared to the second second

ラセミ化を行なうことになろう。 マダブリー・コンタ ては水/ジオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質を 使用することからなる。ことは、これでは、これでは、これに

本発明の方法の最後の工程(特に1 - cis -菊 酸及び1 — <u>cis</u> seq · <u>trans</u> — ピレトリン酸を製 造する場合を化学式Nに要約する)は、同様に注 目すべきである。 





1 - cis seq. trans ーピレトリン酸 I<sub>B</sub>(アルキル=CH<sub>3</sub>)

事実、cis 一番造の化合物Vから出発して中心で、てトリフェニルアルキルホスホーウム塩又はホス 化合物の望ましくない生成を引きおとす効果を持 つであろり反転も起させないで、したがつて最初 から処理を行なり生成物の立体化学を変更させな いて、IA又はIBのような化合物の不飽和鎖を、 再構成する必要があつた。

工业公司基础基础

とと*に*、ヘミアシラール V をりんのカルポアニ オン性試剤V(塩基性媒質中では型Vaのイリト の形で存在し得る)によつて処理することによつ て所望のcis - 構造の化合物 I を得ることが可能 であることがわかつた。

試剤VIの中では、トリアリールアルキルホスホ ニウム塩、特化トリフエニルアルキルホスホニウ ム塩( これは強塩基の影響下では型Ⅵ a のアルキ リデンホ スホランを生ずる )、 ( トリスジ アルキ アルキル アミノ ) アリール ] アルキルホスホニウ ム塩及び(シアルキルアミノジアリール)アルキ ルホスホニウム塩しこれらは強塩基の作用下では 同様に型 Viaのイリドを生ずる)、並びに酸素化 インオキシド、ホスフィン酸エステル及びホスホ ン酸エステルしこれらは強塩基性試剤O存在下で は型Nbのカルポアニオンの形で反応する)を挙 げることができる。

の立体配置の何ちの反転も、特化 trans 一構造の 20 ホン酸エステルを使用することが好ましいように 思われる。

自己的 医克里氏征 医克里氏征

この反応は、ウイッチッヒ反応及び合同反応、 特に所望のイリド又はカルポアニオンを発生する 塩基性試剤としてアルカリ金属水素化物、アルカ 25 リ金属アミド、有機リチウム化合物又はアルカリ 金属丁ルコラートを使用し、 溶媒としてジエチル エーテル、テトラヒトロフラン又はジメトキシエ タンのようなエーテル、ジメチルホルムアミトの ようなアミド、アルコールとそのアルカリ金属ア 30 ルコラートの混合物、又はペンゼン若しくはシク ロヘキサンのような炭化水素を使用する 通常条件 下で行なわれる。

しかして、0・0ージエチルー1ーメトキシカ ルポニルエチルホスホネートと対応するラセミ又 ルアミノ ) アルキルホスホニウム塩、C ( ピスジ 35 は光学活性 cis -3 ・3 ージメチルー2 ージヒド ロキシメチルシクロプロパンー1ーカルポン酸の ラクトンとをナトリウムアミド又はナトリウムメ チラートの存在下に縮合させることによつてラセ ミ又は光学活性 <u>cis</u> seq. <u>trans</u> 'ーピレトリン酸 されたり人化合物の活性化誘導体、例えばホスフ 40 が製造され、或いはトリフエニルイソプロビルホ スホニウムヨーダイトと同一の対応するラクトン とを水楽化ナトリウムの存在下に縮合させること によつてラセミ又は光学活性 cis 一菊酸が製造さ ns.

本発明の方法を実施するためには、試剤Mとし 45 とのようにして得られた化合物は、僅かな量の

望ましくないエピマーを含有するかもしれない。 との場合はこれらのエピマーは、類似の場合に使 用される標準的な方法によつて、特に適当に選択 した光学活性塩基との結合によって又は分別蒸留 によつて分離される。とれらの分離に関する詳細 5 は実験の部で後述する。

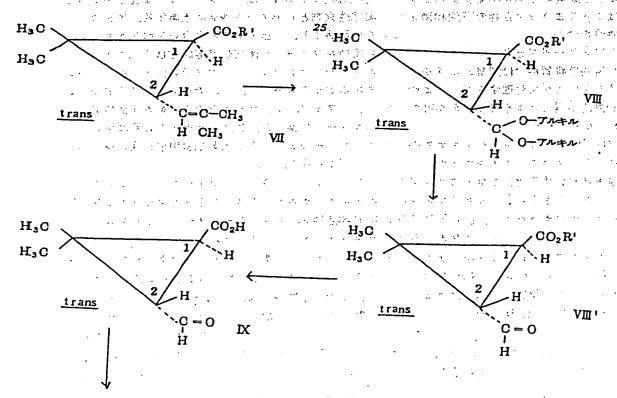
本発明の最初に使用される <u>trans</u> - 菊酸のラセ ミエステルは、 周知の方法に従つて、特に特許第 521183号に記載の方法を使用することによ ととができる。 d — trans!—(1R, 2R)系の エステルは、周知の方法に従つて、天然ピレトリ ンの加水分解から誘導されるか又は合成によつて 得られる d 1 - <u>trans</u> - 菊酸の分割から誘導され る天然 d ー trans ー菊酸のエステル化によつて製 造するととができる。この分割は、特にカンブベ ル ( Campbell ) によつてJ. Sci. Food. . 3 .... 189(1952)に記載の方法に従つて、又は 特願昭43-46620号に記載の方法に従つて 実施することができる。との後者の方法は、d — *20* trans - 菊酸(1R, 2R) OD(-) - threo -

ロパンー1・3ージオール塩の溶媒又は適当な溶 媒混合物(例えば15%のメタノールを含有する メタノール/イソプロピルエーテル)中における 選択的不溶性化に基づくものである。

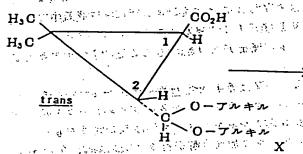
I - <u>trans</u> - ( 1 S , 2 S ) 系のエステルにつ いては、それらは、周知の方法に従って、dl trans - 菊酸のそのL(+) - threo - 1 - p -ニトロフエニルー2ージメチルアミノブロバンー 1・3ージォール塩の選択的不容性化による分割 つて、 dl - trans - 菊酸から出発して製造する 10 によつて同様に誘導される l - trans - 菊酸のエ ステル化によつて得ることができる。しかして、 dー、1ー又はラセミ<u>trans</u> - 菊酸のメチルエス テルは、対応する酸化ジアゾメタンを作用させる ことによつて、又は対応する酸クロリドをピリジ 15 ンの存在下にメタノールによりエステル化すると とによつて製造することができる。

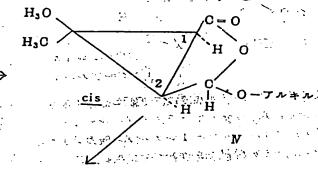
dー、1ー又はラセミ <u>trans</u> -菊酸の t ープチ ルエステルは、対応する trans -菊酸のメチルエ ステルにアルカリ金属とアスチラッドを反応させる。 こころうか交換することによって得るでとかでき。<br/>
第13章 ٠... 趣之的概定方面者符合於於此、自己重觀而實行

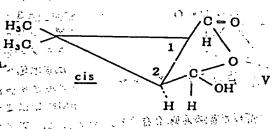
本発明の原料製造方法は、次の化学式皿・デール・デー

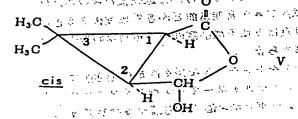


( · . : :

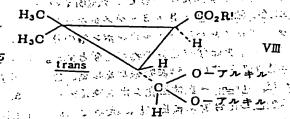






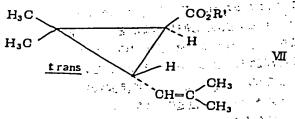


ns - 菊酸) 又はその低級アルギルエステルを低 当まる かとは できらる 簡単語 音 とれて 人がは、 級アルカノールの存在下にオゾンで処理し、得ら 20 れた酸化化合物の還元的分解を還元剤の作用によ って行ない、得られた次の式



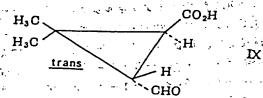
ルシクロプロパンー1-カルボン酸を、2-位の 立体配置が化合物 V の立体配置とは反対であるラ。 ( この式でRUは前記の意味を有し、 3.

との方法は、次の式 VII

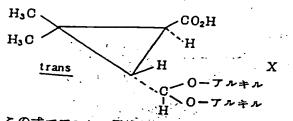


(この式でR! は水素又は低級アルキル基を表わ す)のラセミ又は光学活性 <u>trans</u> - 3 · 3 シクロプロパンー1ーカルポン酸(すなわち<u>tra-</u>

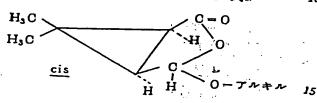
セミ又は光学活性 trans - 菊酸又はその低級ブル、30、換基は低級ブルギル基を表わす)のラセミ又は光 ことにな、学話性シアのギルケタールを酸試剤の作用によっ で て加水分解じて対応する 2ーボルミル誘導体を得、 そしてR、が低級アルギル基を表わす場合に比不 活性多曲気下に塩基性試剤の作用によってけん化 35 し、得6れた次の式 IX\*\*



...のラセミ又は光学活性2ーホルミル誘導体に低級 アルカノールを反応させ、1-位及び2-位の立、 体配置が対応する出発化合物と同一であり且つ次 .の式X



( との式でアルキル置換基は前記の意味を有する) の得られた <u>trans</u> ー3・3ージメチルー2ーホル ミルシクロプロパンー1ーカルポン酸のジアルキ ルケタールに酸試剤を作用させて次の式N



( この式でアルキル置換基は前記の意味を有する) のラセミ又は光学活性 <u>cis - 3 ・3 - ジメチルー</u> 2ーホルミルシクロプロパンー1ーカルポン酸の へミアルキルケタールのラクトンを得、この化合 20 物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり) 又は塩基性であり得る)を作用せしめて、所望の ラセミ又は光学活性 <u>cis</u>ー3・3ージメチルー2 ーホルミルシクロプロパンー1 ーカルボン酸の分 子内へミアシラールを分離するととを特徴とする。25

本発明の方法の変法は、特に特異な転移を包含 する。これは、 trans -立体配置の化合物Xを cis -立体配置の化合物N K変換し、次いでcis ー立体配置の化合物 Vに変換することに関する。

ーホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジ アルキルケタールは、酸試剤を作用させる と生成 アルカノールを脱離して、2-位の立体配置が対 応するシケタールの立体配置と反対である光学活 性cis-3・3-ジメチルー2ーホルミルシクロ 35 プロパンー1ーカルポン酸のへミアルキルケター ルのラクトンを生じ、次いで加水分解によつて、 その立体配置を保持して、環状へミアシラールγ の形で存在する 対応光学活性 <u>cis</u> ー 3 ・ 3 ージメ チルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカルポ 40 6. ン酸を与えるととは驚くべきことである。

この変法は、その適用の態様において、次の点 によつて特徴づけることができる。

1. オソノリンス及び生成した酸化化合物の還元 は、前記の方法に従つて本発明の方法によつて 45 7.

- 行なりことができる。 非カルポニル化不純物を 排除するために、溶媒の除去後に酸性媒質中で 試薬T(トリメチルブミノアセドビドラジド) による処理を実施できることは注目すべきであ
- 2. ラセミ又は光学活性 <u>trans</u> 3 ・ 3 ージメチ ルー2ーホルミルシクロプロパンー 1 ーカルポ ン酸のジアルキルケタール又はその低級アルキ ルエステルの加水分解を行なう酸試剤は、酢酸 である。
- 3. <u>trans</u> 3 · 3 ジメチルー 2 ホルミルシ クロプロパンー1ーカルポン酸の低級アルキル エンテルVIII(R! =低級アルキル)のけん化 は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのよ うなアルカリ金属水酸化物の如きア*ン*カリ試剤 の作用によつて具合よく行なわれる。このけん 化は、アルカノールのような有機溶媒の存在下 に行なりことができる。 けん化及びその後の処 理は、アルデヒド官能基のどんな酸化もできる だけ避けるように不活性雰囲気下に行なわなけ ればならない。
- 4. ジアルキルケタールXを得るために <u>trans</u> ー 3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロバ ンー1 ーカルポン酸 IX と縮合させる低級アル カノールは、特にメタノ ル又はエタノールで ある。
- 5. とのけん化中の水の排除は、反応混合物を蒸 留し、その蒸留物を脱水剤、例えば硫酸マグネ シウム又は硫酸ナトリウム、いわゆる「シリポー 事実、光学活性 trans - 3・3 - シメテル- 2 \*30 \*ライト\* (脱水されたアルカリ金属アルミノシ \* 「リケート」、いわゆる「シリカゲル」(脱水シ ☆紙ごりカゲル)又はいわゆる・ドリエライト!(無ご 水硫酸カリシウム)上に循環させることによつ で具合よく行なわれる。 IX とアルカノールと の縮合中、水の除去は、連続的蒸留と反応混合 物の容積を一定に保つような態様でのアルカノ - ルの同時 菸加と によつて一様に 達する ことが できる。との後者の方法は、水と共沸混合物を 形成しないメタノールには適用できない。
  - ラクトンNを得るために、<u>trans</u> 3・3 -ジメチルー 2ーホルミルシクロプロバンー1ー カルポン酸のジアルキルケタールXに作用させ る酸試剤は、特にpートルエンスルホン酸又は ペンセンスルホン酸である。
  - trans ー3・3ージメチルー2ーホルミルシ

クロプロパンー1ーカルボン酸のジアルキルケー、エステル・カンドル・ハル・バード・ハード

の如き第三の溶媒の存在下に加熱することにより、エタノール)。カール・ハガ、カラングでは 有利に起こる。

次の各例は本発明を例示するものであるが、と、一号に記載の方法に従って得られる。

製造:

ルエステル(I、R--CHa) オニルを数分にわたつて1 商子つ入れ、周囲温度 ルエステルを含有する 2 9.3 5 g の粗製の d 1 gの1-trans - 菊酸クロリド(1S, 2R)を 成物中に5.0 ccのメダノール、20 ccの水及び 得る。

 $bp = 65C/0.4mHg_{o}$ 

ラセミ 酸の分割によつて、例えば、特願昭43- 40 容媒を除去し、再蒸留した後に21 gのdl-4 6 6 2 0 号に記載の方法に従って、それのD (+) - threo -1-p-=トロフエニルー2-ジメチルアミノープロパンー1・3ージォール塩 中間体によって得られる。

タールXに対する酸試剤の作用によって生成す。80ccの石油エーテル(bp-35°~70c) るプルカノールの除去は、プルカノールと共沸。 と80gの1ー trans -菊酸クロリド( 18.28) 混合物を形成する第三の容媒を同時に添加し又 との混合物中に、冷却しながら55ccのメタノー は同時に添加しないで蒸留することによつて行。5. ルと65ccのピリジンとの混合物を1滴すつ導入 ・ロンタストンと、4.8時間かきませい有機相をデカンデーショ 8. cis - 3・3-ジメチル-2-ホルミルシク ンによつて分離し、それを塩酸水溶液、重炭酸ナ ロプロパンー1ーカルポン酸のヘミアルキルケ、 トリウム水溶液、水で順次洗浄し、次いで乾かし、 タールのラクトンNの加水分解は、このラクト、 滅圧下に濃縮乾固させ、次いでそれを充分を真空 ンを水性媒質中で、そして恐らくメタノール又 10 下に再蒸留し、75.6 gの1 - trans - 菊酸(18. はエタノールのようなアルカノール、環状エー、28)のメチルエステルを得る。 bp - 56℃/ テル又はジメチルホルムアミドのようカアミド 0.15 mHg  $_{0}$   $(\alpha)_{0}^{20}=-1.9$   $(\alpha-1.4\%)$ 

つて具合よく行なわれる。とれは、僅かに酸性 類似の態様でdー trans - 菊酸(1 R, 2R) の水性媒質中で、例えば水/酢酸媒質中で、又、15 又はラセミ trans - 菊酸から出発して、Id - trans は例えば重良酸ナトリウムの希水溶液を使用す。 一菊酸(1R,2R)のメチルエステル又はラモ る僅かに塩基性の水性媒質中で実施することが、 ミ trans -菊酸のメチルエステルをそれぞれ得る。 できる。しかしながら、水性ソーク液のような、 また、dl -、dl-又は1-1 trans 菊酸クロリ あまりにアルカリ性の媒質に対しては忠告した。よをメタノール以外の低級アルコールによって主 方がよいようだ。この加水分解は、周囲温度で 20 ステル化して、類似の方法では「一、は一又は」 水/シオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質中で、10-1 trans 菊酸の各種低級ブルキルエステルを得る。 - d - trans - 菊酸は、特願昭43-46620

んな場合においても本発明を限定するものではな、 製造II:dli-trans - 菊酸-li-ブチルエステ THE COUNTY OF THE PROPERTY OF

300000トルエン中に窒素雰囲気下に38g 一菊酸(18、28)のメチュッ のカリウムミーブチラートと26.6gのるサー was in it is it 工程A:1-trans - 菊酸クロリド(1S.2S) ませ、次いで+35℃を越えないようにして200 140 ccの石油エーテル (bp = 35°~70c) 30 ccの2 N塩酸水溶液を導入し、有機相をデカンデ 中に 7 3.5 gの 1 — trans — 菊酸(18, 28) (注を参照せよ)を人れ、次いで3.5 ccの塩化チュニ溶媒を液圧蒸留により除去した後に、少量のメデ に2時間かきませ、揮発性留分を滅圧蒸留によつ trans - 菊酸ー t ープチルを得る。前記メチルエ て除去し、次いでもつと高い真空下で蒸留し、80 35 ステルを除去するために、この2 9.3 5 gの租生 150ccの2Nソーダメタノール容液を加える。 ・13.0万元 とれを1時間遺流させ、メタノールを液圧蒸留に 注:1-trans - 菊酸-(18,28)は、特に、よって、次いでエーテル抽出によって除去する。 trans - 菊酸の1ープチルエステルを得る。bp  $=1.12 \text{ C}/1.5 \text{ mgHg} \cdot n_D^{26} = 1.4.5.3.0$ 類似の態様で、ラーセミ 又は光学活性 trans 一菊 酸のその他の低級アルキルエステルを、対応する 工程B:1-trans -菊酸(18,28)メテル 45 メテルエステルから出発してエステル交換によつ

て製造する。この方法は特に第二又は第三アルコ 75.9gを窒素下に30℃に温めることによつて

l - cis, seq. trans aービントリン酸(18,2R)

工程A: trans-3·3-ジメチルー2ーホルミ・ NMRスペクトル(ジューテロクロロホルム) ルシクロプロパンー1ーカルポン酸(18,28) 次の如く分析される: のメチルエステルのジメチルケター<u>ル</u> ( R = -CH<sub>3</sub>, アルキル=-CH<sub>3</sub> 及び trans (18,28) Mhz のシグナル: 立体配置の (II') ) ) 15 1 - 位及び2 - 位の水素に相当する 1 4 7.8 オンンによる処理。 Mhz のシグナル(二重線):

メタノール700ccに溶解させた1- trans - エステル官能基のメチル水業に相当する224 菊酸(1S,2S)の メ チルエステル70gの浴 液(一80℃に冷却させた)にオゾン流れを約3.5 アルデビト官能基の水素に相当する 5 7 3 Mhz 時間通し、次いで温度を常に一8.0℃に維持しな 20 ののシグナル(二重線)。 がら過剰のオンンをアルゴン流れによって駆逐すのの原りでは、この化合物は文献に記載されて 1人名日本一日本時間開發(147月)1月2日(**14左4)** ジメチルチォエーテルによる還元 工程C: cis ー3・3ージメチル

そしてそれにかきませながらジメチルチォエーテ: 25 ポン酸(1S , 2 R )のラクトン又は cis – 3・・ ル79ccを加える。温度を約20℃に上昇させ、 3ージメチルー2ーホルミルシクロプロパンー1 そして反応混合物を撹拌及び窒素下に数時間保つ。 ーカルポン酸(1S.2R)のメチルヘミケター 灰圧下における蒸留によつてメタノールを除去し、 ルのラクトン(R ーーCHa及び cis ー(18. 残留物を塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナト リウム の水溶液で次いで水で洗浄し、脱水し、そ 30 メタノール 5 7 0 cc にナトリウム 1 6.9 g を窒 してそれを滅圧下に濃縮乾固させる。

ホルミ ルシクロプロパンー1ーカルポン酸(18) 2S)のジメチルケタールのメチルエステルを含 有する油状物 7 5.9 gが得られる。 : .

いない。

ルシクロブロパンー1 -カルポン酸(1S.2S) のメチルエステル [  $R=-CH_3$ 及び trans -(1S, 40 ウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、液圧下に浸 2S) 立体配置の(皿))

酢酸 30%を含有する水溶液 560 cc中化、 trans -3·3-ジメチルー2-ホルミルシクロ ブロパ ンー1ーカルポン酸(18,28)のメチ

ールに好適である。 溶解させる。80℃にかける15分後、冷却し、 例 1: cis -3・3-ジメチルー2-(21 - メトキ リウムの水溶液で、次いで塩化ナトリウムの水溶 シカルポニルー trans - 1! - ブロペニル )シク 5 液で洗浄し、脱水し、真空下で濃縮し、そして黄 ロブロパンー1ーカルポン酸(18,2R)又は 色液体の形態で<u>trans</u> - 3・3 - ジメチルー2 -ホルミルシクロプロパン-1-カルポン酸(1S. [ cis - (1 S, 2 R)立体配置の(\*IB)又は 2S)のメチルエステル(bp=96℃/14mm R<sub>2</sub>=-CH<sub>3</sub>, Z=CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及び cis(18,2R) Hg ) 5 3.5 gを得る。2・4-ジートロフェニ 立体配置の(1)。)

3 一位のメチル水架に相当する 7 9 及び 8 2

Mhz Oシグナル

上で得られたメタノール性溶液を一40℃にし、シンヒドロキシメテル)シクロプロパンー1ーカル 2 R)立体配置の(N))

案务囲気下に少しづつ導入し、次いでナトリウム との方法で、trans - 3・3-ジメチルー2 - が完全に使用されたときにtrans - 3・3ージメ チルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカルボ ン酸(15.28)のメチルエステル57.2gを 35 選入し、反応混合物を選流させ、それを 3 時間保 知る限りでは、この化合物は文献に記載されてち、冷却し、液圧下における蒸留によつてメタノ ールを除去し、0℃に予め冷却しておいた塩酸の 工程B: trans - 3・3ージメチルー2ーボルミ 4 N水溶液2 0 0 cc で酸性化し、水性層をエチル エーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化ナトリ 縮乾固し、かくして <u>cis</u> - 3 · 3 - ジメチルー 2 ー(メトギシヒドロキシメチル)シクロプロバン -1-カルポン酸( 1S,2R)のラクトンを含 有する油状残留物52.4gが得られる。

ルエス テルのジメチルケタールを含有する油状物 45 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて

いない。

工程D: cis - 3・3-2メチルー 2-(ジヒド・・シメチル)シクロプロパンー 1 -カルポン酸(18) ロキシメチル)シクロプロパンー1 -カルポン酸 2 R )のラクトン 6 g の溶液を加え、そしてそれ (18,2R)のラクトン又は cis - 3・3ージ を+5℃で2時間がきませる。反応混合物を氷と メチルー2 - ホルミ ルンクロブロバンー 1 - カル 5 塩酸の2 N - 水溶液 1 0 0 cc との混合物中に注入 ポン酸(18,2R)の分子内へミアンラール・する。エーテルによる抽出及び溶剤の除去によつ。 [ cis (18,2R) @立体配置の(V) ] て、粗生成物 8.0 6 g が得られる。

例1の工程Cで得られたcis - 3・3-ジメチ b) cis seq. trans -ピレトリン酸(18,2R)の ルー2-(メトキャビよりキシメチル)シクロブ 右旋性α-フェニルエチルブミン塩の製造 ロバンー1ーカルボン酸(18)2R)のラクト 10 水10%を含有するエタノール14.3 cc中に上 ンを含有する油状残留物524gを水260℃及 記の粗生成物を導入し、60℃に温め、溶液に右 びジオキサン13,0,ccで処理する。C混合物を2時 旋性αーラエニルエチルアミン 6.9 g を加え、そ 間還流させ、冷却し、滅圧下における蒸留によってれる徐々に晶出させ、形成された沈殿物を吸引減の て景縮範囲し、残留物をエーテルと塩化メチレン、過によって分離し、乾燥させ、そして cis - 3・ との混液中に溶解させ、溶液を脱水し、カーボンド15 3 ージメチルー2 - (2 ーメトキシカルボニル プラックで処理し、そしてそれを滅圧下における - trans - 1 - フロベニル)シクロプロバンー 蒸留によつて濃縮乾固する。 残留物をイツプロピ 1ーカルボン酸(13,2R)の右旋性 α-フェ ージメチルー2-(ジヒドロキジメチャ)シクロ ニ+220)10.2 gが得られる。 プロパンー1ーカルボン酸人1R,2R)のラグ 20 知る限りでは、cis,seq. trans ーピレトリン トン(mp=1,16℃)250gを得る。2第2000 酸(18,2R)の(d)。 コローフェールエチル

この生成物の試料をインスロビルエーテル中で、サラン塩は文献で知られていない。 (1) 再結晶させる  $[mp=1:1:6 \ c, [a]^{20}=+$  [a] [a]

gを問題温度で溶解させ、溶液をエーテルで抽出。

メトキシカルボニルー trans ーリーズロペニル ) (\*) 去し、そして l ー cis ー 3 、3 ージメチルー 2 ー シクロプロパンー1ーカルポン酸(1S,2R) (2! -メトキシカルポニルーtrans-1! -ブ 又は1 — cis seq. trans ーピレトリン酸(18, ロペニル)シクロプロパンー 1 ーカルポン酸(18, 2R)

テトラヒドロフラン 3 6 cc中に窒素雰囲気下に、生成物の試料を右旋性αーフェニルエチルブミ ナトリウムアミド(濃度92%)3gを導入し、 ン酸の2回の晶出、次いで酸加水分解によつて精

シ 反応

0-ジエチル-1-メトキシカルポニルエチルホ (c-1%、四塩化炭素) )。

クーパー他の方法(Am.Soc. 79,1963 理論値: C%=62.25 H%=7.60

(1957)を適用することによつて製造された)

1 6.2 gの溶液を導入する。反応促合物を 7 5 Cm 1 NM Rスペクトル(ジューテロクロロホルム)

で2時間かきませ、ナトリウムアミド1.8gを加 NMRスペクトルは、環の cis 立体位置及

せた cis - 3 · 3 - ジメチルー 2 - (ジヒドロキ。

分析:C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>(1,4.2.1.5)。 メディー 25 cc との混液中に <u>cis</u> - 3 - 3 - シメチルー 2 - 1 - 1 - 1 理論値: C%-5.9.1.4, H%-7.0.9 実測値: 59.3 (18.7.3) かいかい ベニル )シクロプロバンー1 ーカルボン酸(18.6) 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて 2R)の右旋性 α-フェニルエチルブミン塩10.2

工程 E: cis - 3 - 3 - ジメナルー 2 - ( 25 - 30 L) エーテル抽出物を水洗し、脱水し、溶液を除っ 2R) (α)<sup>20</sup>=- 12.5° (, c=1%, 四塩化

次いでテトラヒドロフラン2 4 cc中に溶かした0・ 製する。[mp=76℃、[α]20 =-1 2.5°

スホネート[この化合物はエイチ・ダブリュー・ 40 分析: C11 H16 O4 (212.24)

- 実測値: 6 2.5

え、次いでテトラビドロフラン 4 2 cc中に容解さ 45 ぴオレフィン性鎖の \* <u>trans</u> \* 立体配置に一致す

次の如く分析される

3 一位のメテル水素に相当す Mhz のシクナル

側鎖のメデル水業に相当する115及び116.5

エステル官能基のメチル水業に相当了 Mhz のシクラル

側鎖の二重結合の水素に相当する 1 - 位のカルポニル水業に相当する 6 3 4 Mbz のシグナル。意理事を見り

知る限りでは、小一cis -3. 2-(2) ーメトキシカルボニルー trans -1'- trans - 菊酸(-1.8, 2.8) の上(+) - three プロペニル) シクロプロパンー1 - カルボン酸。 15

ーリープロペニル)シクロテ語気ジニュ ン酸(18~2R)又はピーでは5一角酸(18. 2R) [cis(IS;2R)立体配置の(IA 又はR<sub>1</sub> = Z = - CH<sub>3</sub>及びcis ( IS 立体配置の(I) ) 日子の歌かる

ジメチルー2ー(ジヒドロキシメチル)シクロブ 30 (IS, 2R)(B) 4.20gを得る。 ロパンー1ーカルポン酸(18.2R)のラクト ン10gを加え、再度遠流に戻し、遠流を1時間 維持し、冷却し、溶剤を液圧下の蒸留によって除 去し、エタノールを加えて過剰の水素化ナトリウ ムを分解し、水及び氷を加え、攪拌し、水性層を、 塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を塩 化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、塩化メテレ ン抽出物を取出し、主要の水性層を水性洗浄液と 一緒にし、かくしで得られた水溶液を酸性化し、 それを 塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出 物を水洗し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。

トリフエニルイソプロピルホスホニウムヨーダ イトは、ジョージ・ウィティッグ・ディト ウイテンパーグの方法(Annalen 606 (1957)を適用して調製し得る。

b) 1 - <u>trans</u> - 菊酸(18,28)の分離 メタノール27.5 00中に容解したり上(+) threo-1-p-=トロフエニルー2-シメテル ブミノブロバンー1・3ージオール1 4.3 gの容 液に、残留油(9.9%)を温めて溶解させる。イ ソプロピルエーテル 1 1 ccを加え、 + 5 c に徐冷 し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引濾過し、食 燥させ、そして粗! - tráns - 菊酸(18,28) 塩14.16gを得る。※スタノニルどイツァロビル 4 2 6 Mh 2 のシクナル (二重線) : (二面線) : (□和線) : (□和線) : (□和線) : (□和k) : (□和 の回吸のために別に取っておく(母液A)。

ーイソプロピルエーテルとフタノールとの混液 (2/1)中で粗塩を晶出させ、そして -p-=トロプエニルー 2ージメテルナミン - 1 -プロパンー1・3ージオール塩1・0.2gを得る。 との塩を塩酸の2N水溶液中に導入する。混合物 を周囲温度で30分間かきませば 水性層をエチル - 丸な水 () ( デーテルで抽出し( エッテル抽出物を塩化ナトリ 20 ウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水に、減圧下に浸 (a)20 =- 18° (c=1%, xg/-n) 三年中華 38名公元日本已**至得る。** 复新电池语言 机截耳旋冲

a 泉山泉冬 c) ( | - cis - 菊酸 ( 1 8 , 2 R ) の製造 シメトキシエタン 2 0 0 cc中に、水素化ナトリ 25 例 2 の節 b) で得た母液Aを液圧下に濃縮乾固 ウムの4.0%ワモリン油中型懸濁液1 5.6g及び、する。残留物を塩酸の2 N水性溶液に導入する。 トリフェニルイツプロピルホスホニウムヨーダイ 周囲温度で3.0分間がきませ、水性層を塩化メデ ド45 gを導入する。反応混合物を選流し、それ。アンで抽出し、塩化メテレン抽出物を水洗し、脱 を4時間維持し、冷却し、それにcis-3・3- 水し、機縮乾固させ、そじて粗I-cis-素酸 の酸は次の2つの方法で精製し得る。

. 1. . (1) ーキニン塩による 1 ー cis -菊酸 ( 18. 2 R) の精製

, pエタノール 4 cc 中に溶解させた左旋性キニン塩 35 基2 g の溶液に粗 l ー cis ー 有酸(B) 1.0 54 g を温めなから溶解させる。水1 cc及びインソロビ ルエーテル3ccを加え、次いでそれを5c に徐冷 する。晶出を完了させ、吸引濾過し、乾燥させ、 そして3・3ージメテルー2ー(21 ーメデルー 40 1 ープロペニル)シクロプロパンー1 ーカルボン 酸(18,2R)の1ーキニン塩(mp=110c) 2.06 gを得る。母液の濃縮によつて、キニン塩 (mp-110℃)0.152gの第2回目の収量 、を得る。

上で得たキニン塩の第1回目及び第2回目の収

量を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液中 -- CO<sub>2</sub>CH、及び cis (1R, 2S)立体配置の に導入する。周囲温度で30分間がきませ、"水性 (I) ] 層をエーテルで抽出し、エーテル抽出物を水洗し、 工程A: trans - 3・3-ジメチル-2-ホルミ プロパン-1-カルポン酸(-1 S., 2 R.) 又は1 (1 R., 2 R.) 立体配置の(II)、R=-CH3, - cis - 菊酸(1S, 2R) (mp = 400で、 [a] 36 (c=1%、エタノール) J 例1の工程Aにおけると同様の態様で、dー 0.66 gを得る。

エニルエチルアミン 1.5 g の溶液に、粗 1 ー cis せる。+5℃に徐冷し、品出を完了させ、吸引減。15%。 過し、乾燥させ、そして3・3-ジメデルー2-1 工程B: trans-3・3-ジメチルー2-ホルミーン。 (2' ーメテルー1'ープロペール)シグロプロストールンクロプロペンー1ーカルボン酸(AR.2R) ンカルポン酸(1.8.2 R)のローブエニルエチ のメチルエステル( trans (1R, 2R)立体配 ルナミン塩(m,p,-143:0℃) 注:9'3:5'gを得る。 置の(皿)、R---CH。 ] はくかえる こっぱっているい 母液の機縮によって、2回目の収量 0.2.6.5 g を 20 例1の工程Bにおけると同様の態様で、 trans

αーフェニルエチルブミン塩の上記2つの収量 を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液に導 入する。周囲温度で3.0分間かきませ、水性層を エテルエーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化 ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、液圧 下に濃縮乾固させ、そして3・3ージメデルニ2 ー(2) ーメチルー リュープロペニル ブジクロブ ロパンー1ーカルポン酸(18,2R)又は1cis - 菊酸(1S, 2R)(mp=40℃, [α]2030 --39° (c=1%、エタノール)]1.21g となるを進出できまってもなった場 を得る。

1-cis-菊酸(1S,2R)の1-キニン塩 1-cis-菊酸(1S,2R)の(+)α-ブェ ニルエチルアミン塩及び1 - cis - 菊酸 (18,2名) は、アイ・ジー・エム・キャンプペル及びエス・ エイチ・ハーパー(J. Sci. Food. Agr. 3,189 (1952)によつて得られた化合物と同一であ 5.

## 例 3:

cis - 3・3-ジメチルー 2-(21 ーメトキ シカルポニルー trans ー1'ープロペニル J シクロ プロパンー1ーカルポン酸(1R、2S)又は d - cis seq. trans ニピレドリン酸(cis (1R) 2 S ) 立体配置の(IB) 又はR, -- CH<sub>3</sub>、Z 45 工程D: cis - 3・3-ジメチル-2-(ジヒド

脱水し、濃縮乾固させ、そして3×3-ジメテル ルンクロプロパン-1-カルボン酸(-1 R, 2R) -2-(2' -メチル-1-プロペニル)ツグロ 5 のメチルエステルのジェチルグタール(trans アルキルー CH3)

trans 一菊酸(IR, 2R)のメチルエステル 2. (d), - dーフチェルエチルスペラ塩による 10 1 0 6 gから出発して、 trans - 3 - 3 - ジメチョ 1 - cis - 菊酸(-1-8 = 2 B.) の製造 影響 (1 S = 2 B.) の製造 (1 S = 2 エタノール10cc中に溶解させた右旋性αープ 酸(1R,2R)のメデルエステルのシメチルケ タールを含有する油状物116gを得る。 ー菊酸(1S.2R)(B)2085gを溶解されては、化合物は文献に記載されていた。

得る (mp=130℃,) a b と b なっちゅう かか リース・3・3ージメチルー2ーホルミルシクワプロバットウェー ンー1ーカルポン酸(1R,2R)のメチルエス テルのシメチルケタールを含有する油状物116 gから出発して、<u>trans</u> - 3・3-ジメチルー 2 ーホルミルシクロプロパンー1 ーカルポン酸 (1R. 2 B)のメチルエステル 8 5 gを得る。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて、 いない。

工程C: cis -3・3ージメチルー2ー(メトキ シヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カル ポン酸(1 R. 2 S)のラクトン又は cis - 3. 3ージメチルー2ーホルミルシクロプロパンー1 -カルポン酸(1R,2S)のメチルへミケター ルのラクトン(R'=-CH<sub>3</sub> 及びcis (1R,28) 立体配置の(N))

例1の工程Cにおけると同様の態様で、trans -3・3ージメチルー2ーホルミルシクロプロバ ンー1ーカルポン酸(1R,2R)のメチルエス テル127gから出発して、 cis -3・3ージメー 40 チルー2ー(メトキシヒドロキシメチル)シクロ プロパンー1ーカルポン酸(1R,2S)のラク トンを含有する油状残留物100gを得る。 知る限りでは、この化合物は文献に記載されて らなら

ロキシメチル ) シクロプロパンー 1 ーカルボン 酸 (1R,2S)のラクトン又はcis-3・3ージ メチルー2ーホルミルシクロプロパンー1ーカル ポン酸(1 R. 2 S)の分子内へミアンラール

のラクトンを含有する油状残留物100gから出 固させる。 発して、cis -3・3-シテナルー2-(ジェド ロキシメチル)シグロプロパン-1-カルポン酸 (1R,2S)のラクトン(mp=116で) 5 7.7 gを得る。 こうべん

この生成物の試料をインプロビルエーテル中で 晶出させる(mp=116℃、(α)20=-102° (<u>c</u>=1.1%、エタノール))。

· 分析: C7H10O3 (142, 15)

理論値:C%-59.14 H%-7.09 実測値: 1 第4 5 8.8 1 1 1 7.2

知る限りでは、この化合物は文献に記載され いない。とは、無味、古代意味の表演で

工程B: cis - 3・3-ジメテル-2-(2) メトキシカルポニルー trans ー リープロペニル) シクロプロパンー1 一カルポン酸(1 R . 2 S ) 又はd-cis sed trans ーピレトリン酸(1R

テトラヒドロフラン120m中に窒素雰囲気下 にナトリウムアミド (純度95%) 10gを導入 し、 次いでテトラヒドロフラン80m中に溶解さ せて0・0ージメテルー1ーメトキンカルボニル 30 エチルホスホネート 4 6 g の溶液を一5℃で導入 する。 反応混合物を周囲温度で3.5時間がきませ、 ナトリウムアミドラ 夏を加え、次いでデトラヒド ロフラン120cc中に容解させた <u>cis</u> — 3・3 — ジメチルー2ー(ジピドロキンメチル)シクロブ 35 ロパンー1ーカルポン酸(1R,2S)のラクト ン20gの溶液を加え、そしてそれを周囲温度で 3時間かきませる。反応混合物を滅圧下の蒸留に よつて濃縮乾固させる。 残留物に水と氷との混合 物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、こ 40 例 4: れらのエチル抽出物を取出し、水性層を酸性化し 塩化ナトリウムで飽和させ、エチルエーテルで抽 出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリ ウムの 飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを 濃縮乾 固させる。

残留物をエタノール170∞と酢酸17㎝と試 薬T(トリメチルアミンアモトヒドラジド塩酸塩) 17gとの混合物中に導入する。 混合物を遠流さ せ、それを1時間維持し、次いで水と氷とソーダ [ cis ( ] R . 2 S ) 立体配置の( V ) ] 5 の1 0 N水溶液2 5.5 ccとの混合物中に注入する。 例1の工程Dにおけると同様の根様で、cis - 水性層をエチルエーテルで抽出し、これちの集合 3・3ージメチルー2ー(メドキシヒドロキシメ したエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液 チル)シクロプロパンー1ーカルポン酸(1R.28)。 で洗浄し、脱水し、そしてそれを液圧下に濃縮乾

10 カルボニル化不純物を含まない上記で得られた 生成物を減圧下に再蒸留し、そして3・3ージメ ナルニ2ー(215ー大阪ギジカルボニルニ frans ー 11ープロペニル)シクロプロパンー 1ーカルポ n :: ン酸(1R,2S)又はd-cis seq.transービレドリ 15 ン酸 (IR, 28) [bp = 150℃/0.3 mm Hg]、 mp = 70 ( 明確ではない )、  $(a)_{D}^{20} = +11.5$ (c-1.2%、四塩化炭素)]7.3 gを得る。

最初の再蒸留の間に乗てた留分をさらに再蒸留 して、上で得られた最初の収量と同じ量の2回目 の収量を得るのが可能である。

分析: C1, H16 O4 (212. 247)

理論値:C%-62.25 H%-7.60

実測值: 7.6 2.1. 7.6 NMRスペクトル(ジューテロクロロホルム)

NMRスペクトルは、環の cis 立体配置及 びオレフイン性鎖の trans 立体配置と一致す 8. 次の如く分析される:

3 -位のメチル水案に相当する 7 7.5 及び8 0.5 Mhz のシグナル:

側鎖のメチル水案に相当する116及び1175 Mhz Ovytn:

エステル官能基のメチル水素に相当する226 Mhz Ovyta;

側鎖の二重結合の水業に相当する421及び 4 2 8 Mh z のシグナル ( 二重線 ) ;

1-位のカルボキシル水素に相当する673 Mhz のシグナル;

知る限りでは、との化合物は文献に記載されて いたい。

cis — 3・3ージメチルー 2 — ( 21 ーメチル ー 1'ープロベニル)シクロブロバンー1 ー カルボ ン酸又は d ー cis -菊酸 ( 1 R . 28 ) [ cis (1R , 2S ) 立体配置の(I $_A$  ) 又はZ =  $R_i$  = 45 - CH。及び cis (1R., 2S) 立体配置の(I))

ロキシメチル)シクロプロパン-1-カルポン酸。 残留物をエタノール170ccと酢酸17ccと試力。 ( cis (1 R. 2 S ) 立体配置の(V)) 3・3-ジメチルー2ー(メトキシヒドロキシメットしたエーデル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液。 チル)シクロプロパシー1ーカルボン酸 (1 R.28)。 で洗浄し、脱氷し、そしてそれを滅圧下に濃縮乾。 のラクトンを含有する油状残留物100gから出。 固させる 発して、cis - 3 · 3 - シメチルー2 ー (ジヒド 10 a カルボニル化不純物を含まない上記で得られた。 ロキシメチル)シクロプロパンー1ーカルポン酸 ※生成物を放圧下に再蒸留し、そして3:3ージメ (1R, 2S)のラクトン(mp=116で) チャー2-(2パーメトギシカルボニルー trans 自由を 57.7gを得る。

晶出させるでmp=116で、(α)20=-102°15ン酸(IR.2S)(bp=150℃/03 \*\*Hg)、  $(\underline{c} = 1.1\%, \underline{x} \neq J - \nu)$ 分析: C7H10O3(142. 15)

理論値: C%-59.14 H%-7.09

(58.8年 ) 10.00 (7.2 ) 10.00 (1.00 ) 知る限りでは、この化合物は女献に記載されて、20

工程 E: cis - 3 つ3 - ジメチルー2 - (2!、一、き メトキシカルボニルー trans ー リーブロペニル )。 シクロプロパン-1-カルボン酸(1R,2S) 又はd-cis sen: trans -ピレトリン酸(1R, 25

テトラヒドロブラン120cc中に窒素多囲気下。 にナトリウムアミド (純度95%) 10gを導入 し、次いでテトラヒドログラン80cc中に容解さ せてロ・ロージメナルー1ーメトキシカルボニル 30 エチルホスホネート 4 6 g の溶液を一5でで導入 する。 反応混合物を周囲温度で 3.5 時間かきませ、 ナトリウムアミド5gを加え、次いでテトラヒド ロフラン 1 2 0 cc中に溶解させた <u>cis</u> - 3・3 -ジメチルー2ー(ジヒドラギシメチル)シクロブ 35 .... ロパンー1ーカルポン酸(ÍR.2S)のラクト ン20gの溶液を加え、そしてそれを周囲温度で 3時間かきませる。反応混合物を滅圧下の蒸留に よつて濃縮乾固させる。 残留物に水と氷との混合 物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、と 40 例 れらのエチル抽出物を取出し、水性層を酸性化し、 塩化ナトリウムで飽和させ、エテルエーテルで抽 出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリ ウムの飽和溶液で洗浄し 脱水し そしてそれを 機縮乾固させる。

(1R, 2S)のラクトン又は cis -3 点 3 示意思。薬T(下リステルアミノアセトヒドラペド塩酸塩) メチルー2ーホルミルシクロブロバンー1ーカル 17gとの混合物中に導入する。混合物を選流さ ポン酸(1 R. 2 S)の分子内へミアシラール スピセ、それを1時間維持し、次いで水と氷とソーダー 5 01 0 N水溶液2 5.5 cc との混合物中に注入する。 例1の工程Dにおけると同様の態様で、cisー 水性層をエチルエーテルで抽出し、これらの集合

7.7gを得る。 この生成物の試料をイソプロビルエーテル中で、シン酸(1R.2S)又はd-cis seg-transービルトリ ション・シューリープロペニルデジクロプロパンニューカルボ

mp=70で(明確ではない)、(a)20=+11.5° (c=1.2%、四塩化炭素))7.3 gを得る。

最初の再蒸留の間に棄てた留分をさらに再蒸留 して、上で得られた最初の収置と同じ量の2回目 の収量を得るのが可能である。

分析: C1, Hie O4 (212. 24)

理論値:C%-62.25 H%-7.60

**実測値:** 6 2.1 NMBスペクトル(ジェニテログロロホルム)

NMRスペクトルは、環の cis 立体配置及 びオレフィン性鎖の trans 立体配置と-る。次の如く分析される:

3 - 位のメチル水素に相当する 7 7.5 及び8.0.5 Mhz のシグナル・エジャー

側鎖のメチル水業に相当する116及び117.5 Mhz のシグナル

エステル官能基のメチル水素に相当する Mhz. Ovota,

側鎖の二重結合の水素に相当する 4.2.1 及び 428 Mhz のシクナル(二重線);

1-位のカルボキシル水素に相当する673 Mhz Ovdtn:

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて いない。

## 4:

cis - 3・3-ジメチル-2-(2) ー 1'ープロペニル)シクロプロパンー1 ー カルボ ン酸又は d ー cis ー菊酸(1R,2S)〔 cis (1R,2S)立体配置の(IA)又は $Z=R_i$ ・ 45 -CH。及び cis (1R, 2S) 立体配置の(I))

## a) 反応

水酸化ナトリウンの40%のワセリン油中型懸 湖液1 1.5 g及びトリフェニルイソプロピルホス 円偏光二色性(ジオキサン) ホニウムヨーダイト33.48をジメトキシエタン 148cc中に導入する。反応混合物を還流させ、5 極小 253m/ 1.2 それを 4 時間維持し、冷却し、 cis - 3・3-ジャ かくして得られた d - cis - 菊酸(1 R, 28) メチルー2ー(ジヒドロキシメチル)シクロブローは、アイ・ジー・エム・キャンプベル及びエス・ パンー1ーカルボン酸(1R,2R)のラクトン。 エイチ・ハーバー[J.Sci.Food 3.,189 7.4gを加え、再び還流に戻し、遠流を1時間維 (1952)]によって記載される化合物と同一 時し、冷却し、溶剤を滅圧下の蒸留によって除去。10 である。 ム エタノールを加えて過剰の水素化オトリウム 参考例 2: を分解し、水及び氷を加え、かきませを行い、水 cis - 3・3ージメチルー2ーホルミルシクロ 性層を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出 デープロパンー1ーカルボン酸(1S.2R)の分子 物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、塩化 ( 内へミアジラール C cis ( 1 S , 2 R ) 立体配置 メチレン抽出物を取出し、主要の水性層を水性洗 15 の (V)) 浄液と一緒にし、かくして得られた水溶液を酸性 工程A:trans - 3・3-ジメチルー2ーホルミ 化し、塩化メテレンで抽出し、塩化メテレン抽出 シクロプロパンー1ーカルボン酸(18:28) 物を水洗し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。(trans(15,25)立体配置の(IX))

性エタノール15 cc中に溶解させる(溶液A)。 ルさせる。次いで、反応混合物中に酸素流れを15 別個に、水10%を含有する水性エタノール30 分間更に窒素流れを45分間吹き込む。ジメテル cc中に左旋性キニン塩基15gを溶解させる(溶 スルフイド10ccを徐々に加え、反応混合物を約 液B)。溶液A及びBを70でまで加熱し、そし 25-35でで30分間、更に0でで1時間、最後に て溶液 Bを溶液 A に導入する。混合物を+5℃に 周囲温度で1時間維持する。原圧下における蒸留 冷却し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引波過し、たいって溶剤を除去し、残留物をトリメチルアミ 乾燥させ、水10%を含有する水性エタシール中 ノアセトヒドラシド塩酸塩(試薬工)12gとエース で晶出させ、そしてd - cis - 菊酸(1 R, 2 S) タノール170ccと酢酸17ccとの溶液中に導入 つきりとは限定されない)〕1 0.9 5 gを得る。

キニン塩10.95gを塩酸の2N水溶液20cc 中に導入する。10分間かきまぜを行い、水性層 を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を 濃縮乾固させ、そして3・3ージメチルー2ー・・ (2' ーメテルー !'ープロペニル)シクロプロバ ンー1ーカルポン酸(1R,2S)又はdー <u>cis</u> 一菊酸( 1R,2S) (mp=約40℃、(α)20 gを得る。との生成物の試料は、キニン塩の晶出 次いての 酸加水分解によつて精製される。

かくして精製された生成物は42℃の融点を有 し、その旋光能は〔α〕20 -+41℃(<u>c</u>-1%、 エタノール)である。

との生成物のIR及びNMRスペクトルは、 cis 構造を確認する。

極大 215 mu\_ ==+14.6

b) d - cis - 菊酸(1R, 2S)の分離及び精 メタノール250cc中に1 - trans - 菊酸(1S, 2028)208を容解させ、温度を-80℃にし、 上で得られた残留物を、水10%を含有する水。 そして骨色の発現までオゾン化酸素流れをパップ の1ーキニン塩[mp-115℃~120℃(は 30 する。反応混合物を遠流させ、それを1時間保ち、 冷却し、ソーダの希釈溶液に住入し、チャラル抽 出して非アルデヒト画分を除去し、塩酸の希水浴 液で酸性化し、水性酸層をエーテルで抽出し、エ ーテル溶液を洗浄し、脱水し、濃縮乾固し、砂留 塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、 35 物を石油エーテル( b p=35~75℃)でペー スト化し、そしてtrans -3・3ージメチルー2 ーホルミルシクロブロパンー1ーカルポン酸(18, 2S)5.80gを得る。

同じ熊様で、d-trans-菊酸(JR.2R) ー+36.4° (c-1%、エタノール)]3.45 40及びラセミ <u>trans</u> - 菊酸から出発して、それぞれ trans - 3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロ プロパンー1ーカルポン酸(1R.2R)又はラ セミ trans ー3・3ージメチルー2ーホルミルシ クロブロバンー1ーカルポン酸を調製する。 知る限りでは、<u>trans</u> -3・3-ジメチルー2

ーホルミルシクロプロパンー1ーカルポン酸(1S, 28) 及びラセミ 体は文献に記載されていた ho as a graph of the arm of the tr 工程B: trans - 3 : 3 デジメチルー2 ーホルミ ルンクロプロパンー1ーカルボン酸(118、28) のシメチルクタール【アルキルーーCH3の(X)】

窒素雰囲気下にメタンール100cc中に trans 一3・3ージメチルー2ーホルミルジクロウロス ンー1ーカルポン酸(1S、28)138gを導 入し、「シリポライト」(脱水アルギル金属アル 10 1 Rスペクトル(。久口中ボルム)。 ミニウムシリケート)を充てんじた塔を経て蒸留 物を再循環させながら溶液を還流で2 4時間維持 し、 退縮乾固し、吸引濾過によって除去される油 状不純物を含浸した結晶を回収し、結晶を再び石 油エーテル( b p = 6 5~7.5 ℃ ) 中に溶解させ、15 吸引濾過し、 乾燥させ、 そして trans - 3 - 3 -ジメチルー2ーホルミルシクロプロスンニューカ ルポン酸(18:28)のジステルケラニル(mp - 65℃)11.7gを得る製造工具等人

分析: Co.Hin O. ( 1-8 8. 5 2-2.) 2. 1 音歌 劉朝

理論值: C%=57.43 H%=8.57

実測値: 4.5 5 7.6 7 7 4 7 8.5 5 6 4 4 4

同様の態様で、「trans -3・3・2メデルー2 ーホルミルシクロプロパンー1 ーガルポン酸(1R 2 R) 又はラセミ trans - 3・3 - ジメチル- 2 ーホルミルシクロブロバンニューカルポン酸から 出発して、それぞれ trans -3・3-ジメチル-2ーホルミルシクリプロパン-1ーカルボン酸 (1R,2R)のジメチルケタール(mp=65 で コ又はラセミ <u>trans</u> ー3 ・3 ージステルニ2 ー ホルミルシクロブロバンー1ーカルポン酸のジメ チルケタールを調製する。これの意味は対象

知る限りでは、trans - 3・3-ジメチルー2 ーホルミルシクロプロパンー 1 ーカルポン酸 [18] 28)及び(1R,2R)のジメテルケタール又 はラセミ体は、文献に記載されていない。 工程 C: cis - 3・3ージメチルー2ーホルミル シク ロプロパンー1,一カルボジ酸(1S、2R) のメチルヘミケタールのラクトン〔アルキル= ーCH<sub>3</sub>及び cis(1S,2R)立体配置の (IV) ) 窒素雰囲気下にペンゼン 1 7:5 cc中に、<u>trans</u> ー3・3ージメチルー2ーホルミルンクロプロパ ンーコーカルポン酸(18,28)のシメチルケ タール 5g及びpートルエンスルホン 酸0.21gを導 入する。反応混合物を遺流させ、そしてペンセジ

の連続添加によつて反応混合物の容積を一定に保 ちながら蒸留を維持する。 6 時間の終りに、冷却 し、ペンゼンを蒸留によつて除去し、氷を含有す る重炭酸ナトリウムの水溶液中に反応混合物を注 入し、エーテルで抽出し、濃縮乾固し、そじて cis、-3.3シメチルー2ーホルミルジクロブロス ン― 1 ―カルポン酸(1S,2R)のメチルへミ ケタールのラクトン(bp=60℃/ 1.99を得る。

とれば遊離とドロキシルの不在を確認し、そしるこ て 7 ーラクトンのカルボニルに相当する 1.764 cm - 1の吸収着を包含する。 ボタラッド・ハット・ハード

同様の態様で、Mtrans -3・3・3-ジメチル - 2-ホルミルシクロプロパン- ] -カルポン酸(1R 2R)のジメチルケタール又は相当する ラモミ 体 から出発して、それぞれでis =3-3-シメチルニー 2ーホルミルシクロプロパンドコニカルネン酸は、一 (1R,2S)のメチルへミグタールのラクトン 又は相当するラボを体を得るの決略影響の合統。 工程D: cis -3・3-ジメチルニ2 - ボルミルシ クロズロバンー1:一カルボン酸(1 S , 2 R 分子内へミアンラール( cis ー ( 1 S , 2 R ) 立 体配置の(V))

水25ccとシオキサン12.5ccとの混液中に cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロ プロパンニューカルポン酸(18,2R)のタチ ルヘミケタールのラクトン 1.9 9を導入し、これ を60℃で1時間維持し、減圧下に濃縮乾固し そして cis - 3・3 - ジメチルー 2 - ボルミルシ クロブロバン-1-カルポン酸(1 S, 2 R)の 分子内へミアンラール (m p = 1 1 4 C ) 0.5 5 タを得る。との生成物の試料を、インプロピルエ テル中で晶出する [mp=116で、[a] 20  $+1.03^{\circ}(c-1\%, yg/-n)$ 

同様の態様で、 <u>cis</u> - 3 · 3 - ジメチル - 2 -ホルミルシクロプロパン- 1 - カルポン酸 ( 1R, 2S)のメチルヘミケタールのラクトン又は相当 するラセミ体から出発して、それぞれ cis - 3・3・3 40 - ジメチルー2 - ホルミルンクロプロパンー1-カルポン酸(1R,2S)の分子内へミアシラ  $\left( \begin{array}{c} \text{m p = 1 1 6c.} \\ \text{0} \end{array} \right) \begin{array}{c} 2.0 = -1.0.2^{\circ} \left( \underline{c} \right) \end{array}$ 『1%、エタノール)】又は相当するラセミ体の 分子内へミアシラールを得る**。** 

参考例2: cis - 3・3 - ジメチルー2 - ホルミ

ルンクロプロパン-1-カルボン酸(1S,2R) の分子内へミアンラール (cis ( IS, 2R)の立 体配置の(V))。 会 こうかいおう 音楽

工程A trans-3・3 ニシンチルー2ーボル ミルンクロブロバンニ1ーカルボン酸(18, 2 R )のメチルエステルのシメチルケタール(ア ルキルニーCH3 及び(18,2R)立体配置の **(№ )** ) j<sub>kiliki (\*\*)</sub> \*\*\* \*\*\* \*\* オンンによる処理

メタノール700cc 中に溶解させた ℓ -<u>t ran s</u> 10 - 菊酸( 18,28)のメチルエスデル10gの 答放(-8.0℃に冷却した)にオンジ流れを約3.5 時間通し、次いで温度を一80℃に常に維持した がら過剰のオソンをアルゴン流れによつて駆逐す

ジメチルチオエーテルによる環元 先に得られたメタノール性溶液を一40℃に調 整し、そしてかきませながらジョチルチオエーテ ル79 cc を加える。 温度を約20℃に上昇させ、 そして反応混合物を攪拌及び窒素下に数時間保つo202-ホルミルシクロプロペン-1-カルボン酸 メタノールを成圧下の蒸留によつて除去し、再び 塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナトリウムの 水溶液で次いで水でそれぞれ洗浄し、脱水し、そ して滅圧下に濃縮乾固させる。

ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(18, 28)のジメチルケタールのメチルエステルを含 有する油75.99が得られる。これでは、

同様の態様で、<u>1 rans</u>( 有酸 ( iR , 2R) の メチルエステル又は相当するラモミ体から出発し て、それぞれ、trans -3:03-ジメチルー2-ホルミルシクロブロパン- 1 - カルボン酸(1R, 2R)のジメチルケタールのメチルエステル及び 相当するラセミ体を得る。

工程B : trans - 3・3 - ジメチルニ 2- ホル ミルシクロプロパン-1ーカルポン酸(1.8、 2S)のメチルエステル(R=-CHJ及び trans(1S,2S)立体配置の(質ツ) 配置の(作り)。ポット、12年から

酢酸30多を含有する水溶液560 cc 中に、 trans - 3・3 - ジメチルー2 - ホルミルンク ロプロパン-1-カルポン酸(18,28)のジ メチルケタールのメチルエステルを含有する油 75.99 を窒素下に80℃ に温めることによつて 格解させる。80℃で15分後、冷却し、エーテ

ルで抽出し、エーテル抽出物を重炭酸ナトリウム の水溶液で次いで塩化ナトリウムの水溶液 でそれ ぞれ洗浄し、脱水し、真空下に濃縮し、そして黄 色液体の形態で<sub>f.rans</sub> - 3 · 3 - ジメチル - 2 - ホルミルシクロプロパン- 1 - カルポン酸(18. 2S) のメチルエステル (bp=96で/14m Hg ] 5 3.5 9を得る。 23・4ージートロフェニ ルヒトラソンはmp月172でである。

NMRスペクトル (ジューテロクロロホルム) 次の如く分析される。
記念語のカーニー

3 - 位の 3 5 4 水素 に 相当 本 3 7 9 及び 8 2 Mh.z. 仍必必太小上社员影響自己自己自己公司 1-位及び2-位の水素に相当する147.8 Mhzのシグナル(二重線) エステル官能器のメチル水素に相当する224

Mhz のシグナル: was a table ?

アルデヒト官能基の水素に相当する573 Mhz のシグナル(二重線) 高 かり フリード

同様を態様で、 trans - 3・3 - ジメチルー (1R、2R)のグアルヤスケメールのメチルエ 然に ステル又は相当するラセミ体から出発して、それ ぞれ <u>t rans = 3 - 3 - ジメチル - 2 - ホルミル</u> ンクロプロパンー 1 一カルボン酸( 1 R, 2 R) かくして、trans-3:3-ジメチル-2-25のメチルエステル又は相当するラセミ体を得る。 工程O: trans - 3・3 - ジメチルー 2ーホル ミルシクロプロペン=1ーカルボン酸(18) 28) ( trans( 18、28 ) 立体配置の (IX) ) 立体創建のセスリーガーをも別点

メタノール 1 0 0 cc とソーダの 1 0 N 水溶液 11ccと水20ccとの混液中に <u>1 rans</u> - 3 3 ジメチルニ2ーホルミルシグロプロバンニュニ カルポン酸(18,28)のメチルエステル15.6 9 を不活性雰囲気下に導入し、この反応混合物を 環流させ、そしてそれを1時間維持する。 滅圧下 における密削の蒸発後、水で希釈し、けん化され **なかつたものをエーテルで抽出し、水性層を塩酸** の汲水溶液で酸性化し、遊離酸をニーテルで抽出 し、エーテル高液を洗浄し、原水し、連絡花園さ 40 せ、そして trans - 3・3 - ジメチルー 2 -ホ ルミルシクロプロパンー1~カルボン酸(18) 28)129を得る。

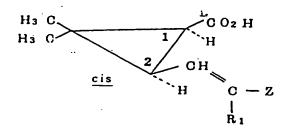
同様の態様で、 <u>trans</u> -3・3 - ジメテルー 2-ホルミルシクロプロパン・1-カルボン酸 45 ( ) R , 2 R ) のメチルニステル又は相当するラ

これらの化合物は、例5の工程Aで得られたものと同一である。

次いて、最後に例5の工程B、C及びDに従って cis - 3・3 - ジメチル - 2 - ホルミルシクロプロパン-1 - カルポン酸(1S,2R)の分子内へミアシラールを製造する。

## 特許請求の範囲

## 1 次の一般式 [

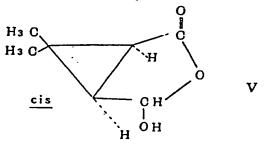


( との式で炭素 1 上の C O<sub>2</sub> H 置喚基と炭素 2 上

り、凡1はアルキル基を表わし、

Zは、R1 と同一又は異なるアルキル基又はアルコキシカルポニル基を示す R2 残基或いはアルコキシカルポニル基を示すR3 残基を表わす)のラセミ又は光学活性シクロプロパンカルポン酸

の製造法において、次の式V



10 のラセミ又は光学活性 cis - 3・3 - ジメチルー2 - ホルミルシクロプロパン - 1 - カルポン酸の分子内へミアシラールに、塩基性媒質中で次の式

( この式でR1 及びR2は前記の意味を有する) の 1 リドの形で又は次の式

25 ( との式でR1 及びR3 は前記の意味を有する)
のカルポアニオンの形で存在し得るりんのカルポ
アニオン試剤を作用させ、所望のラセミ又は光学
活性化合物 I を得ることを特徴とする前記の製造
法。

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
FADED TEXT OR DRAWING
BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
☐ OTHER:

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.